

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Filozofski fakultet

Odsjek za psihologiju

Sara Delač

Biološke osnove spavanja

Završni rad

Mentor: izv. prof. dr. sc. Gorka Vuletić

Sumentor: dr. sc. Ivana Marčinko

Osijek, 2015.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. CIRKADIJURNI RITMOVI .....	2
2.1. MELATONIN I EPIFIZA .....	3
3. MOZGOVNA AKTIVNOST I STADIJI SPAVANJA .....	4
4. NEURALNA KONTROLA SPAVANJA .....	6
4.1. POČECI ISTRAŽIVANJA NEURALNIH MEHANIZAMA SPAVANJA .....	6
4.2. MOŽDANA PODRUČJA .....	7
4.2.1. Raphe jezgre i serotonin .....	7
4.2.2. Bazalni dio prednjeg mozga .....	8
4.2.3. Kaudalni dio retikularne formacije u moždanom deblu .....	9
4.3. RECIPROČNI INTERAKCIJSKI MODEL CIKLUSA REM I NE-REM SPAVANJA .....	9
4.3.1. GABA-ergička kontrola REM spavanja .....	10
5. DEPRIVACIJA SPAVANJA .....	11
5.1. SELEKTIVNA I CJELOKUPNA DEPRIVACIJA SPAVANJA .....	12
6. NEUROBIOLOŠKA REGULACIJA POSPANOSTI .....	14
6.1. HOMEOSTATSKA I CIRKADIJURNA KOMPONENTA U REGULACIJI POSPANOSTI .....	14
6.2. KOMPONENTA POBUĐENOSTI U REGULACIJI STUPNJA POSPANOSTI .....	14
6.2.1. Pobuđenost prema modelu Cluydtsa i De Valckove .....	14
6.2.2. Hipoteza hiperpobuđenosti .....	15
7. ONTOGENETSKI RAZVOJ SPAVANJA .....	16
7.1. PRENATALNA DOB I DJETINJSTVO .....	16
7.2. ADOLESCENCIJA, ODRASLA DOB I STAROST .....	17
8. ZAKLJUČAK .....	19
9. LITERATURA .....	21

## SAŽETAK

Spavanje-budnost predstavlja dominirajući ciklus u ljudskome životu. Sukladno tome, važno je razumjeti neurobiološku osnovu spavanja. S tim ciljem u ovom radu smo se prvo osvrnuli na cirkadijurne ritmove i ulogu melatonina kod njih. Osim toga, rad nudi objašnjenje mozgovne aktivnosti koja je prisutna tijekom spavanja pri čemu će se objasniti različiti stadiji spavanja (REM i ne-REM faze sna). Dio rada posvećen je i prikazu mozgovnih područja koja se vežu uz spavanje i budnost te različitim nalazima koji govore u prilog tome. Osvrnut ćemo se i na deprivaciju sna uključujući koji su njezini ishodi, ali i na to koji sve individualni, ali i situacijski čimbenici doprinose deprivaciji sna. Radom smo još obuhvatili i objašnjenje neurobiološke regulacije pospanosti. U okviru toga smo, s jedne strane, prikazali najpoznatiji model spavanja Alexandera Borbelya koji uključuje homeostatski i cirkadijurni proces. S druge strane, u tom dijelu se još govorilo i o utjecaju pobuđenosti u regulaciji pospanosti. Na kraju, osvrnuli smo se na nalaze istraživanja ontogenetskog razvoja spavanja pri čemu se objasnio razvojni tijek spavanja od najranije dobi i djetinjstva, preko adolescencije i odrasle dobi sve do starosti. Svrha tog dijela bila je doprinijeti razumijevanju povezanosti razvoja mozga i spavanja.

**KLJUČNE RIJEČI:** cirkadijurni ritam, spavanje, mozak, stadiji, razvoj, REM, deprivacija spavanja, neurobiološka osnova spavanja

## 1. UVOD

Spavanje dominira čovjekovim životom kao i kod svih drugih živih organizama, uključujući bakterije i biljke. Svi oni imaju redovito dnevno razdoblje odmora i mirovanja (Horne, 2009). Prosječan čovjek provede jednu trećinu svoga života spavajući (Lim, 2007). Navedena činjenica ukazuje kako je spavanje nezaobilazan proces koji ima vrlo važnu ulogu u čovjekovu životu. Spavanje se definira kao stanje relativnog mirovanja organizma, gdje su opća aktivnost i metabolizam organizma smanjeni što podrazumijeva izostanak reakcije na podražaje iz okoline, opuštanje skeletnih mišića, smanjenje većeg broja vegetativnih funkcija kao što su disanje, puls i slično (Petz, 2005). Mijenjaju se i biopotencijali mozga te je psihička aktivnost znatno smanjena i promijenjena (Edlund, 2011). Navedeno stanje se pravilno i ciklički izmjenjuje sa stanjem budnosti te predstavlja jedan od značajnijih bioloških ritmova, odnosno periodično mijenjanje bioloških funkcija u trajanju od 24 sata. Zbog toga, ciklus spavanja i budnosti pripada takozvanom *cirkadijurnom ritmu* (Brown, Basheer, McKenna, Strecker i McCarly, 2012). Razvitkom tehnologije razvili su se načini praćenja mozgovne aktivnosti tijekom spavanja i budnosti. Pomoću *elektroencefalograma* (EEG-a) kao osnovnog načina ispitivanja spavanja u laboratorijskim uvjetima, mogu se pratiti promjene u moždanim valovima koje se pojavljuju kako osoba prelazi iz stanja budnosti u različite stadije spavanja. Upravo su istraživanja moždanih valova pri spavanju preko EEG-a zaslužna za razumijevanje i definiranje same podijele spavanja na ne-REM spavanje i na REM spavanje (Greenfield, 2001). Nadalje, isti razvitak tehnologije omogućio je bolje razumijevanje mozgovnih struktura uključenih u ciklus spavanja i budnosti. Iako su istraživanja neurobiološke podloge spavanja relativno mlada, primjećuje se sve veći broj takvih istraživanja (Brown, Basheer, McKenna, Strecker i McCarly, 2012).

Ovaj rad stavlja naglasak upravo na neurobiološka istraživanja gdje će se čitatelj upoznati s temeljnim pojmovima uključenim u razumijevanje ciklusa budnosti i spavanja. Poznavanje značenja cirkadijurnih ritmova i mozgovnih valova temelj je za razumijevanje spavanja, ali i područja mozga koja se smatraju ključnima za spomenuti ciklus. Sukladno tome, moći će se razumjeti zašto se spavanje navodi kao složen proces kod kojega nije lako točno identificirati koja specifična mozgovna područja su važna za njega (Horne, 2009). Osim navedenoga, temeljne biološke odrednice spavanja su ključne u razumijevanju deprivacije spavanja kao i u razumijevanju individualnih razlika u učincima iste (Van Dongen, Baynard, Maislin i Dinges, 2004). U svjetlu bioloških istraživanja, govorit će se o ontogenetskom razvoju spavanja od najranije dobi pa nadalje kao i brojim drugim neurobiološkim zakonitostima spomenutog ciklusa. Bitno je naglasiti da je od izuzetne važnosti istraživati upravo neurobiološku osnovu spavanja kod životinja i kod ljudi jer ona

predstavlja podlogu za mnoga druga primijenjena istraživanja. Sukladno tome, cilj ovoga rada jest upoznavanje čitatelja sa životinjskim i ljudskim istraživanjima bioloških osnova ciklusa spavanja i budnosti.

## 2. CIRKADIJURNI RITMOVI

Biološki ritmovi predstavljaju opći naziv za sve oblike periodičnog mijenjanja različitih bioloških funkcija kao što su tjelesna temperatura, lučenje hormona i slično. Oni se mogu razlikovati s obzirom na vrijeme koje je potrebno da neka funkcija izvrši kompletan ciklus, tj. mogu se razlikovati po svom razdoblju trajanja. Tako postoje ultradijurni ritmovi čiji je period kraći od jednog dana i infradijurni ritmovi čiji je period duži od jednog dana. Nadalje, cirkadijurni ritmovi su vrsta bioloških ritmova s periodom oscilacije bioloških funkcija od otprilike 24 sata (Petz, 2005). Takvi ritmovi su vidljivi u različitim čovjekovim fiziološkim funkcijama poput ritma lučenja hormona, ritma tjelesne temperature, krvnog pritiska, ritma spavanja, budnosti i slično. Cirkadijurni ritmovi razvijeni su kod ljudi i kod vrsta koje se oslanjaju na osjetilo vida za opstanak tijekom dana. Sve takve vrste razvile su ritam aktivnosti i neaktivnosti koji traje otprilike jedan dan. Cirkadijurni ritmovi uočavaju se i u uvjetima izolacije od uobičajenih *zeitgebera* („onaj koji daje vrijeme“), odnosno, pokazatelja iz okoline koji podešavaju cirkadijurne ritmove. U okolini gdje nema mogućnosti praćenja vremena, odnosno u uvjetima isključenja utjecaja *zeitgebera*, većina ljudi i dalje posjeduje ritam od dvadeset četiri i pol do dvadeset pet sati (Moore-Ede, Czeisler i Richardson, 1983). Prethodno navedeno upućuje na pretpostavku o djelovanju nekog unutrašnjeg, biološkog sata koji regulira i vremenski usklađuje biološke ritmove u organizmu (Petz, 2005).

Važan aspekt regulacije biološkog sata jest taj da se on može regulirati u samo određeno vrijeme. Izlaganje svjetlu navečer i u prvome dijelu noćnih sati imat će veću snagu u usporavanju biološkog sata. 1972. godine pronađeno je mjesto biološkog sata. Nalazi se duboko u mozgu, u obliku nakupina živčanih stanica koje se nazivaju *suprahijazmatske jezgre* (SCN). U njima postoji oko 10 000 živčanih stanica. Dvije suprahijazmatske jezgre nalaze se u sredini mozga, točno iznad optičkih živaca koji prenose elektrokemijske signale od očiju prema vidnim područjima mozga (Horne, 2009). Ono što upućuje da su SCN uključene u regulaciju cirkadijurnih tjelesnih ritmova jest da ozljede suprahijazmatske jezgre dovode do različitih poremećaja cirkadijurnih ciklusa i ciklusa spavanja-budnosti. Iako ozljede SCN ne smanjuju ukupnu količinu vremena koju sisavci provedu spavajući, one ukidaju njegovu cirkadijurnu periodičnost. Nadalje, te jezgre same pokazuju cirkadijurne cikluse aktivnosti na staničnoj razini čak i kad su kirurški odstranjene od ostalih

dijelova mozga (Welsh, Logothetis, Meister i Reppert, 1995).

Istraživanja na životinjama pokazala su da postoji cirkadijurni ciklus tjelesne temperature koji je povezan s cirkadijurnim ritmom budnosti i spavanja. Za vrijeme spavanja prisutna je najniža tjelesna temperatura, a tijekom budnosti viša temperatura. Temperatura je najniža oko četiri ujutro, dok vrhunac dostiže oko sedam sati navečer. Međutim, kod sudionika u laboratorijskim uvjetima pokazalo se da može doći do razdvajanja ciklusa tjelesne temperature i ciklusa budnosti i spavanja. Pojava razdvajanja ova dva ciklusa naziva se *unutarnja desinkronizacija*. Ova mogućnost istovremenog postojanja dva odvojena slobodna ciklusa govori u prilog da postoji više od jednog biološkog sata, odnosno jedan koji kontrolira razinu aktivnosti i drugi koji kontrolira tjelesnu temperaturu (Harrington, Rusak i Mistlberger, 1994).

SCN nisu jedine uključene u regulaciju cirkadijurnog tjelesnog ritma, iako se navode kao glavni cirkadijurni sat. Pod određenim uvjetima i nakon obostrane ozljede SCN-a, neki cirkadijurni ritmovi postoje i dalje, dok su drugi uništeni (Boulos i Terman, 1980). Obostrane ozljede SCN-a ne uklanjaju mogućnost svih okolinskih podražaja da podešavaju cirkadijurne ritmove (Abe i Rusak, 1992; prema Pinel, 2001).

## 2.1. MELATONIN I EPIFIZA

Kada se govori o cirkadijurnim ritmovima, nezaobilazno je osvrnuti se na hormon-*melatonin* koji je izravno povezan s cirkadijurnim ritmom. Melatonin je hormon koji proizvodi endokrina žlijezda - *epifiza*. Melatonin regulira druge hormone i cirkadijurni ritam organizma. Izloženost jakom svjetlu noću ili slabom svjetlu danju može poremetiti sintezu melatonina. Melatonin isto tako kontrolira proizvodnju i vrijeme otpuštanja ženskih spolnih hormona, estrogena i progesterona. Pretpostavlja se da je povezan i sa starenjem. Djeca i mlađe osobe imaju najveću noćnu koncentraciju melatonina koja sa starenjem opada. Melatonin ima i jaki antioksidativni učinak (Ehrlich, 2014).

Melatonin djeluje kao ključni mehanizam kojim svjetlost pridonosi uspostavljanju cirkadijurnog ritma, ne samo kod ljudi nego i kod drugih sisavaca. Kod starijih ljudi epifiza počinje slabije djelovati i luči manje melatonina što može dovesti do slabijeg cirkadijurnog ritma karakterističnog za tu skupinu ljudi (Horne, 2009). Melatonin je noćni hormon što znači da se luči u krvotok kada je organizam u tami. To lučenje ovisi najviše o spavanju koje se uglavnom događa po noći kod noćnih sisavaca kao i kod radnika u noćnoj smjeni (Arendt, 1995; prema Horne, 2009). Ritam lučenja suprotan je ritmu dnevne temperature tako da svoj vrhunac dostiže oko četiri ujutro kad je tjelesna temperatura najniža (Pinel, 2001).

### 3. MOZGOVNA AKTIVNOST I STADIJI SPAVANJA

U istraživanjima spavanja koriste se tri uobičajene psihofiziološke mjere: elektromiogram, elektrookulogram i elektroencefalogram. *Elektromiogram* je mjera električne aktivnosti mišića gdje se elektrode postavljaju na ili u skeletne mišiće. *Elektrookulogram* je mjera pokreta očiju gdje se elektrode postavljaju na najbliži mišić odgovoran za horizontalne pokrete očiju. *Elektroencefalogram (EEG)* je mjera električne aktivnosti mozga, a pričvršćuje se elektrodama na kožu lubanje gdje omogućuje mjerenje biopotencijala mozga, što je osnovni postupak kojim se u laboratoriju prati spavanje. Slika koja se dobiva EEG-om naziva se *elektroencefalograf*. Preko EEG-a mogu se vidjeti promjene u moždanim valovima koje se događaju kako osoba prelazi iz budnosti u različite stadije spavanja. Općenito, što je veća razina aktivacije, valovi su manje amplitude i veće frekvencije i obrnuto. Postoje četiri najvažnija raspona moždanih valova: beta (od 14 do 40 Hz), alfa (od 8 do 13 Hz), theta (od 4 do 7 Hz) i delta (0,3-2 Hz) valovi. Mali, brzi valovi više frekvencije s manjom amplitudom povezani su sa stanjima budnosti i koncentracije, a niže frekvencije s većom amplitudom povezani su sa spavanjem (Brown, Basheer, McKenna, Strecker i McCarly, 2012). Moždani valovi se izmjenjuju iz stanja budnosti preko četiri stadija spavanja koja se međusobno razlikuju frekvencijom i amplitudom. Također, pri spavanju mogu se uočiti općenite popratne tjelesne pojave kao što su hipotonija mišića i sniženje refleksa kao i pojava da je prag detekcije za sve podražaje znatno snižen. Također, disanje je usporeno, snižen je puls i krvni tlak (San i spavanje, 1970).

Pri budnom stanju prevladavaju mali, brzi valovi. U ovom stanju mogu se razlikovati alfa i beta valovi. Alfa valovi se javljaju tijekom opuštenosti budnosti, a beta valovi su tipični za stanje aktivne budnosti. Kako osoba tone u san, valovi postaju sporiji i nepravilniji, a pri najdubljem snu valovi su najsporiji i najnepravilniji. Postoje četiri stadija EEG-a tijekom spavanja, od stadija jedan do stadija četiri koji se međusobno izmjenjuju moždanim valovima različitih frekvencija i amplituda kako osoba prijelazi iz stanja budnosti u stanje dubljeg spavanja. Stadiji jedan i dva nazivaju se *plitim spavanjem* i tu prevladavaju maleni valovi visoke frekvencije. Stadij tri i četiri nazivaju se *dubokim spavanjem*, odnosno *sporovalnim spavanjem* (engl. slow-wave sleep; SWS), jer prevladavaju veliki valovi niskih frekvencija (Pinel, 2001). Sporovalno spavanje čini 10 – 20% tipičnog noćnog spavanja mlade odrasle osobe. U ovome stadiju mišići tijela se polako opuštaju. Također, Američka akademija za medicinu spavanja (engl. American Academy of Sleep Medicine) spojila je stadije tri i četiri u zajednički stadij tri, budući da nije bilo dokaza o velikim razlikama između spomenuta dva stadija (Iber, Sncoli-Israel, Chesson i Quan, 2007). Plitko i duboko spavanje zajedno se nazivaju *ne-REM spavanje*. Nadalje, pojavljuje se i još jedan posebni stadij u kojem se

pojavljaju valovi slični budnom stanju i atonija mišića. Ovo stanje nazvano je *paradoksalno spavanje*, odnosno spavanje koje je u nekim aspektima plitko, no u nekim vrlo duboko. Otkriveno je, također, da se u ovom stanju oči brzo pomiču ispod zatvorenih kapaka. Zbog toga je ovo stanje još nazvano *fazom brzih pokreta očiju* (engl. rapid-eye-movement ili REM faza). Istraživanja na životinjama pokazuju da REM faza postoji kod sisavaca i ptica, iako ga ptice imaju manje, ono čini 5% njihovog ukupnog sna. Dva primitivna sisavca iz Australije koja nose jaja čini se da jako puno vremena provode u nečemu što slični na primitivnije vrste REM spavanja, što u slučaju čudnovatog kljunaša iznosi oko osam sati dnevno (Siegel, 2005). Nadalje, kod ostalih manje naprednijih vrsta sisavaca, REM faza ovisi o uvjetima sigurnosti okoline te o stupnju razvoja mozga. Životinje koje imaju veću masu neokorteksa imaju i produljene periode REM spavanja što bi moglo biti evolucijsko objašnjenje važnosti REM spavanja. Prednji mozak čudnovatog kljunaša je neaktivan za vrijeme REM spavanja kao i kod ljudske novorođenčadi. Kod odraslih tijekom REM spavanja mozak je vrlo aktivan. To upućuje na činjenicu da lokacija REM aktivnosti se mijenja kako oni rastu i odražava razvoj (Dement, 2009).

5-10% spavanja sastoji se od kratkih buđenja. REM spavanje se javlja svakih 20 minuta te dijeli spavanje na karakteristične devedesetominutne cikluse. U njima, duboki san uglavnom zauzima prva dva ili tri ciklusa u prvoj polovini sna. On je najčvršći nakon što se zaspi te se kasnije javlja u slabijem intenzitetu (Horne, 2009).

Tijekom spavanja se, općenito, mogu registrirati dvije vrste valova: delta valovi i ponto-genikulo-okcipitalni valovi (engl. ponto-geniculo-occipital waves; PGO valovi). Delta valovi karakteristični su za vrijeme sporovalnog spavanja, a *PGO valovi* male amplitude i velike frekvencije se uočavaju u REM stadiju spavanja (Horne, 2009). PGO valovi u REM fazi smatraju se izvorom sanjanja jer nastaju istodobno s brzim pokretima očiju, odnosno, svaki je val sinkroniziran s jednim pokretom očiju (McCarley, Winkelman i Duffy, 1983). S druge strane, sanjanje se ponekad može javiti i u ne-REM spavanju (Hobson, 2009). Kada osoba zatvori oči i sprema se za spavanje između valova visoke frekvencije i male amplitude, koji su karakteristični za budno stanje, pojavljuju se alfa valovi. Nakon što osoba zaspi, dolazi do prijelaza u stadij jedan u kojemu prevladavaju valovi visoke frekvencije i male amplitude. Ti valovi su slični valovima u budnom stanju, ali su sporiji. Promatrajući moždane valove od stadija jedan do stadija četiri postepeno dolazi do povećanja amplitude i smanjenja frekvencije moždanih valova. U stadiju dva javljaju se dva karakteristična oblika vala: K kompleksi i vretena spavanja. *K-kompleksi* se sastoje od jednog velikog negativnog vala nakon kojeg slijedi jedan veliki pozitivni val. *Vretena spavanja* su valovi trajanja 1-2 sekunde čija je frekvencija 12-14 Hz. U stadiju tri pojavljuju se delta valovi. To su najsporiji valovi najveće amplitude i frekvencije od 1-2 Hz. Ovi valovi ujedno prevladavaju u stadiju



četiri. Spavanje u stadiju 3 i 4 se naziva još *delta spavanje*. Istraživanja su pokazala da su delta valovi blisko povezani s kortikalnom reorganizacijom, posebice u prefrontalnom korteksu za vrijeme spavanja, ali i s opterećenjima kore velikog mozga u budnome stanju (Anderson i Horne, 2003). To implicira da spori valovi pomažu kori velikog mozga da ostane plastična, podatna i prilagodljiva. Ciklus spavanja nakon toga teče unatrag. Stadij jedan tada nije jednak početnom stadiju. Početni stadij ne pokazuje nikakve posebne elektromiografske ili elektrookulografske promjene, dok se u ovom, drugom stadiju jedan javljaju brzi pokreti očiju i gubitak mišićnog tonusa, odnosno, osoba se nalazi u već spomenutoj REM fazi (Horne, 2009). U REM fazi povećana je mozgovna aktivnost i povećana aktivnost autonomnog živčanog sustava. EEG prikazuje PGO valove te se uvijek javlja određeni stupanj erekcije penisa ili klitorisa (Dement, 1978).

#### 4. NEURALNA KONTROLA SPAVANJA

##### 4.1. POČECI ISTRAŽIVANJA NEURALNIH MEHANIZAMA SPAVANJA

U prošlosti su razvijene dvije teorije spavanja: pasivna teorija i aktivna teorija. Bremer (1936; prema Pinel, 2001) tvrdi da je spavanje rezultat smanjenja osjetnog ulaza u prednji mozak. Način na koji je takav stav potkrijepio bio je da je presjekao moždano deblo mačke te prekinuo senzorni ulaz u prednji mozak. Ovakav rez naziva se *cerveau isole* (izolirani prednji mozak). EEG takvih mačaka je pokazivao gotovo stalno sporovalno spavanje. Tek je zadavanje vrlo snažnih vidnih ili njušnih podražaja pokazalo mijenjanje sporovalne aktivnosti i desinkronizaciju EEG-a, što se odnosi na mijenjanje moždanih valova u niske amplitude i visoke frekvencije. Ovaj učinak trajao je vrlo kratko. Bremer je, prema tome, pretpostavio da ne postoji mehanizam aktivne regulacije spavanja. Njegova teorija se naziva *pasivna teorija spavanja*.

Moruzzi i Magoun (1949) su, s druge strane, demonstrirali kako su spavanje i budnost regulirani hipotetskim pobuđujućim mehanizmom smještenim u retikularnoj formaciji koja se nalazi u moždanom deblu - *retikularnim aktivacijskim sustavom* (RAS-om). Stanice retikularne formacije dobro su povezane međusobno. Dio informacija dolazi aferentnim putevima, a dio je inicirano samom retikularnom formacijom. Dio retikularne formacije provodi aferentne impulse u koru velikog mozga i zove se *uzlazni retikularni sustav* (ARAS). Posebno su važne veze retikularne formacije s talamusom i korom velikog mozga. Naime, aktivnost retikularne formacije od važnosti je kod regulacije razine pobuđenosti, spavanja i budnosti te pažnje (Tadinac i Hromatko, 2011). Nadalje, isti autori su dokazali da se električnom stimulacijom retikularne formacije u moždanom

deblu povećava razina aktivacije životinja. Takvo podraživanje budi životinju koja spava te desinkronizira EEG. Oštećenje RAS-a dovodi do produljenog spavanja i smanjenja aktivnosti kod životinja. Autori su zaključili da niska razina aktivnosti u retikularnoj formaciji izaziva spavanje, a visoka izaziva budnost i aktivnost. Novija istraživanja potvrđuju da aktivnost neurona retikularne formacije moždanog debla pouzdano predviđa pojavu promjena u ponašanju (Steriade i McCarley, 2005). Time je razvijena *aktivna teorija spavanja*. Razvitkom aktivne teorije razvila su se i istraživanja o neuralnoj osnovi spavanja. Takva istraživanja pokazala su da u mozgu postoje strukture čiji su neuronski krugovi izravno uključeni regulaciju spavanja o čemu će biti riječi u daljnjem tekstu.

## 4.2. MOŽDANA PODRUČJA

Osnovu spavanja čine neuralna zbivanja te mehanizmi središnjeg živčanog sustava. Dakle, spavanje je neurološka funkcija te uključuje cijeli središnji živčani sustav. Izvršni centri u mozgu smješteni su u prednjem dijelu kore velikog mozga. U budnom stanju svi dijelovi moždane kore su aktivni (San i spavanje, 1970). Nekoliko drugih mozgovnih područja sudjeluje u spavanju te ga potiču. Tri najvažnija su: raphe jezgre, bazalni dio prednjeg mozga i neuronski krugovi REM spavanja u kaudalnom dijelu retikularne formacije.

### 4.2.1. Raphe jezgre i serotonin

*Raphe jezgre* su nakupine serotonininskih jezgara koje se u tankoj liniji protežu kroz sredinu kaudalnog dijela retikularne formacije koja se nalazi u moždanom deblu. Ove jezgre sintetiziraju neurotransmitter *serotonin* (Petz, 2005). Aksoni raphe jezgara odlaze u različita mozgovna područja, od hipotalamusa gdje se nalazi SCN, kore malog i velikog mozga, hipokampusa i slično (Hornung, 2003). Prema tome, serotonin je uključen u regulaciju raspoloženja, hranjenja, uzbuđenja te u regulaciju spavanja i budnosti. Ozljede, gdje je veći postotak tih jezgara uništen, kod mačaka izazivaju potpunu nesanicu koja traje tri do četiri dana. Nakon što su se djelomično oporavile, mačke nisu nikada spavale dulje od dva i pol sata dnevno pri čemu je prevladavalo sporovalno spavanje. Mouret, Bobillier i Jouvet (1968) su injekcijom *paraklorofenilalanina* (PCPA), tvari koja privremeno blokira sintezu serotonina, pokazali kako PCPA dovodi do privremene nesanice kod mačaka. Sličan nalaz otkriven je i kod majmuna (Weitzman, Rapport, McGregor i Jacoby, 1968). Daljnja istraživanja na mačkama pokazala su učinke drugih blokatora sinteze serotonina. Takve tvari također dovode do privremene nesanice. Nakon oporavka od privremene nesanice uzrokovane PCPA-om, uočeno je povećanje REM spavanja u odnosu na raniju količinu (Portas, Thakkar, Rainnie i McCartney, 1996). S druge strane, kada je PCPA ubrizgavan na dnevnoj bazi, i REM

spavanje i sporovalno spavanje su se vratili na svoje uobičajene vrijednosti neovisno što je razina serotonina bila niska (Dement, Mitler i Henriksen, 1972).

Sljedećih godina pojavilo se mnogo istraživanja na temu serotonina i njegovog utjecaja na ciklus budnosti i spavanja. Razvitkom novih tehnika snimanja mozga istraživala su se električna pražnjenja serotoninskih neurona. Takva istraživanja pokazala su kako serotonin promiče buđenje. Električna pražnjena serotoninskih neurona smanjivala su se tijekom ne-REM spavanja te potpuno nestala tijekom REM spavanja (Portas, Bjorvatn i Ursin, 2000). Nadalje, injekcije agonista serotonina, odnosno tvari koje pospješuju njegovo vezivanje na receptore, povećale su buđenje i smanjile ne-REM i REM spavanje (Monti i Jantos, 2008). Novija istraživanja na miševima kojima su genetički odstranjeni serotoninski neuroni pokazuju da nesanica koja se pojavljuje može biti rezultat remećenja termoregulacije. Spomenuto vodi povećanju motoričke aktivnosti kako bi se proizvela toplina (Buchanan i Richerson, 2010).

Sve navedeno upućuje da bi injekcije serotonina i stimulacija raphe jezgara izazvale spavanje, što se pokazalo netočnim (Vanderwolf, 1988). Upravo zbog navedenog, uloga raphe jezgara nije do kraja razjašnjena.

#### 4.2.2. Bazalni dio prednjeg mozga

Bazalni dio prednjeg mozga nalazi se neposredno ispred hipotalamusa te uključuje preoptičko područje odgovorno za regulaciju temperature. Istraživanja su se bavila neuronima koji su aktivni za vrijeme spavanja u *ventro-lateralnom* i *medijalnom preoptičkom* području. Neuroni ovih područja povezuju se sa sporovalnim spavanjem (Kalat, 2001). Istraživanja su pokazala da su neuroni preoptičkog područja osjetljivi na toplinu jer su pokazali ekcitatorne odgovore prilikom povećanja lokalne temperature. Lokalno zagrijavanje preoptičkog područja snažno potiče spavanje i delta aktivnost (McGinty i Szymusiak, 2001). Istraživale su se obostrane i velike ozljede bazalnog dijela prednjeg mozga kod mačaka. Pokazalo se kako dovode do potpune nesanice, dok slične, ali manje ozljede rezultiraju značajnim smanjenjem sporovalnog spavanja od oko 22 do 73 % te paradoksalnog spavanja za 80 do 100%. Ovo smanjenje najizraženije je tijekom prva dva tjedna nakon ozljede, dok nakon toga dolazi do određenog oporavka. Time se pokazalo da je ozbiljnost poremećaja spavanja u mačaka povezana s veličinom i lokalizacijom ozljeda smještenih u preoptičkom području. Također, pokazano je da ozbiljnost poremećaja nije povezana ni s prolaznim smetnjama hranjenja ni sa smetnjama u regulaciji tjelesne temperature (McGinty i Serman, 1968).

Nadalje, istraživanja su identificirala takozvani *Fos protein* u ventro-lateralnom preoptičkom području koji je posebice aktivan tijekom spavanja. Ovaj protein je korišten kako bi se pokazalo da neuroni preoptičkog područja inerviraju *tuberomamilarne jezgre* koje se nalaze u posteriornom

hipotalamusu. Ove jezgre sudjeluju u regulaciji uzbuđenja. Navedeni nalazi pokazuju kako je ovaj put od značaja kada se govori o stanjima budnosti i spavanja (Sherin, Shiromani, McCarley i Saper, 1996). Neka istraživanja potkrjepljuju ove nalaze (Jones, 2005). Što se tiče neurona medijalnog preoptičkog područja, istraživanja su pokazala da električna stimulacija ovog područja vodi povećanju ne-REM spavanja (Suntsova i sur., 2007). Nadalje, pokazalo se kako su ti neuroni aktivni tijekom deprivacije spavanja, dok su neuroni ranije spomenutog, ventro-lateralnog preoptičkog područja, najaktivniji tijekom sporovalnog spavanja. Također, neuroni medijalnog preoptičkog područja povećavaju svoju aktivnost kao odgovor na progresivnu akumulaciju takozvanog pritiska spavanja, dok neuroni ventro-lateralnog preoptičkog područja funkcioniraju kako bi održavali spavanje i dubinu spavanja (Gvillia, Xu, McGinty i Szymusiak, 2006).

#### 4.2.3. Kaudalni dio retikularne formacije u moždanom deblu

REM spavanje je pod kontrolom različitih područja raspršenih po kaudalnom dijelu retikularne formacije. Neuronski krugovi REM spavanja odgovorni su za kontrolu različitih pokazatelja REM spavanja, od mišićnog tonusa preko brzih pokreta očiju, do desinkronizacije EEG-a (Siegel, Nienguis i Tomaszewski, 1983). Istraživanja 1970.-ih i 1980.-ih godina otkrila su aktivnost *noradrenergičkih*, *serotonergičkih* i *kolinergičkih* neurona kaudalnog dijela retikularne formacije u regulaciji REM spavanja (Jones, 1991).

Kolinergički mehanizam u kaudalnom dijelu retikularne formacije u mostu upravlja usklađenom aktivacijom centara REM spavanja. Kolinergički sustav promiče valove visoke frekvencije koji su karakteristični za budnost i REM spavanje (Brown, Basheer, MyKenna, Strecker i McCarley, 2012). Istraživanja su pokazala da su ovi neuroni najaktivniji za vrijeme budnosti i REM spavanja kao i to da je njihova aktivnost povezana s kortikalnom aktivacijom (Hassani, Lee, Henny i Jones, 2009). Mikroinjekcije kolinergičkih agonista u kaudalni dio retikularne formacije izaziva trenutno i produljeno REM spavanja kod mačaka (Quattrochi, Mamelak, Madison, Macklis i Hobson, 1989). Opsežne lezije kolinergičkih neurona kaudalnog dijela retikularne formacije uzrokuju snažnu redukciju jakosti EEG valova visoke frekvencije (Berntson, Shafi i Sarter, 2002). Kada se kod ljudi koji spavaju intravenozno ubrizgaju kolinergički agonisti, REM spavanje se produlji. Ako se istim postupkom unesu kolinergički antagonisti, REM spavanje se skraćuje (Sitaram, Moore i Gillin, 1978).

#### 4.3. RECIPROČNI INTERAKCIJSKI MODEL CIKLUSA REM I NE-REM SPAVANJA

McCartely, Hobson i Wyzinski (1975) predložili su recipročni interakcijski model, koji objašnjava izmjenu ne-REM i REM stadija tijekom noći. Objašnjenje uključuje dvije skupine

neurona. Postoje neuroni koji se aktiviraju neposredno prije i za vrijeme REM stadija, takozvani *REM-on neuroni*. Takvi neuroni iniciraju REM spavanje i sve promjene vezane uz isto. Oni su kolinergičke prirode i nalaze se u dorsolateralnom ponsu. Neuroni koji sudjeluju u inhibiciji REM spavanja nazivaju se *REM-off neuroni*. Takvi neuroni pripadaju skupini noradrenergičkih neurona jezgre *locus coeruleus*. Spomenuta jezgra pripada kaudalnom dijelu retikularne formacije. Također, skupina serotonergičkih neurona dorsalnih raphe jezgara sudjeluje u inhibiciji REM spavanja. Dorsalne raphe jezgre su serotonergičke. Neuroni ovih područja aktivni su za vrijeme sporovalnog spavanja, no gotovo potpuno miruju za vrijeme REM spavanja. Osnova ovog modela jest da REM-off neuroni inhibiraju REM-on neurone tijekom buđenja i ne-REM faze spavanja. No, kako ovi neuroni smanjuju svoju aktivnost tijekom ne-REM spavanja, REM-on neuroni nisu inhibirani i javlja se REM spavanje. Ključni element ovoga modela jest da su REM-on neuroni ekscitatorni REM-off neuronima. Dok traje REM faza, REM-off neuroni postupno postaju aktivniji i ukidaju REM fazu. Istraživanja podupiru ovaj model (Kayama, Ohta i Jodo, 1992; Thakkar, Strecker i McCarley, 1998).

Prema navedenome, danas se zna da ciklusima REM spavanjem upravlja interakcija s jedne strane kolinergičkih neuralnih krugova, a s druge strane serotonergičkih i noradrenergičkih krugova u kaudalnoj retikularnoj formaciji. Ipak, ovi neuronski krugovi su vrlo složeni te njihova uloga nije do kraja razjašnjena.

#### 4.3.1. GABA-ergička kontrola REM spavanja

*Gama-amino-butirička kiselina* (GABA) je neurotransmiter koji u različitim dijelovima središnjeg živčanog sustava ima inhibicijsko djelovanje, odnosno, sprečava prijenos živčanog uzbuđenja s jedne stanice na drugu (Tadinac i Hromatko, 2011). Različite živčane stanice koje koriste GABA-u, takozvani su *GABA-ergički neuroni* i prvenstveno su uključene u regulaciju motorike. Različita neurološka oboljenja rezultat su narušene funkcije GABA-ergičkih neurona (Petz, 2005).

U novije vrijeme sve se više pokazuje interes za ulogu GABA-ergičkih neurona u kontroli REM spavanja. Velik broj takvih neurona, koji su uglavnom ili manje ili srednje veličine, prisutno je u moždanom deblu. Oni projiciraju, ili okružuju, ili su smješteni u područjima moždanog debla koja su uključena u kontrolu REM spavanja (Brown i sur., 2008; Sapin i sur., 2009). Za najmanje dvije grupe GABA-ergičkih neurona moždanog debla smatra se da su uključeni u kontrolu REM spavanja: *REM-on GABA neuroni* i *REM-off GABA neuroni*. REM-on GABA neuroni inhibiraju aktivnost noradrenergičkih neurona i REM-off GABA neurona. REM-off GABA neuroni zaustavljaju

aktivaciju REM-on neurona retikularne formacije, odnosno inhibiraju kolinergičke neurone tijekom budnosti i ne-REM spavanja (Tortero, Morales i Chase, 2002). Ovi nalazi mogu proširiti ranije navedeni recipročni interakcijski model ciklusa REM i ne-REM spavanja. Nalazi su pokazali kako acetilkolin, kao i serotonin i noradrenalin, modulira aktivnost REM-on i REM-off GABA-ergičke neurone što posljedično utječe na pojavljivanje REM spavanja (Brown i sur., 2008).

## 5. DEPRIVACIJA SPAVANJA

Kada se govori o deprivaciji spavanja, tada se misli na okolnosti u kojima je osoba bilo akutno, bilo kronično lišena spavanja (Bakotić, Radošević-Vidaček i Košćec, 2007). Deprivacija spavanja najčešće se ispituje u laboratoriju pri eksperimentalnim, kontroliranim uvjetima. Takva istraživanja se baziraju na potpunoj, djelomičnoj ili selektivnoj deprivaciji spavanja. Kada se ispituje *potpuna deprivacija spavanja*, sudionici su konstantno budni. Ovisno o trajanju, takva deprivacija može biti kratkotrajna i dugotrajna. Kratkotrajna se odnosi na manje od 45 sati budnosti, a dugotrajna na više od 45 sati budnosti. *Djelomična deprivacija* se odnosi na skraćivanje spavanja ispitanika u odnosu na njegovo uobičajeno trajanje spavanja. Pri *selektivnoj deprivaciji spavanja* cilj je uklanjanje jednog ili više stadija spavanja s minimalnim utjecajem na ukupno vrijeme spavanja (Bonnet, 2000). Istraživanja deprivacije spavanja su važna kako bi se ispitalo kako ljudi funkcioniraju i koliko im se mijenja učinkovitost nakon deprivacije spavanja te kako se razlikuju u spomenutome. Također, istraživanja deprivacije spavanja su ključna kako bi se otkrilo više o samoj ulozi spavanja.

Istraživanja navode kako se negativni učinci gubitka spavanja (Van Dongen, Baynard, Maislin i Dinges, 2004) razlikuju između ljudi. Ove individualne razlike nazivaju se osobinom *ranjivosti na gubitak spavanja*. Nadalje, spomenuta osobina varira ovisno samoprocjeni pospanosti, umora i raspoloženja, sposobnosti kognitivnog procesiranja te sposobnosti održavanja pažnje. Očekivano je da ista osoba ne može imati jednaku ranjivost na različitim tipovima zadataka, kao što ni subjektivna procjena ne mora biti u skladu s uratkom. Vrlo je važno identificirati koji su to prediktori razlika u osobini ranjivosti, a navodi se da dob, spol i osobine ličnosti imaju ulogu u tome (Bonnet, 2000). Što se tiče dobi, navodi se da postoji sličnost u osobini ranjivosti kod mlađih i starijih osoba, odnosno, da dobne razlike nemaju ulogu u učincima deprivacije spavanja (Bonnet, 2000). S druge strane, neki radovi ipak ukazuju na postojanje dobnih razlika u zadacima vremena reagiranja. Pokazalo se da je kod deprivacije spavanja produljeno vrijeme reakcije kod mlađih osoba dok kod starijih nije (Bliese, Wesensten i Balkin, 2006). Jenni, Achermann i Carskadon (2005)

pronašli su razlike u spavanju u noći oporavka nakon trideset i šest sati deprivacije spavanja. Postotak sporovalne aktivnosti u prvoj epizodi ne-REM spavanja u odnosu na početnu razinu sporovalne aktivnosti prije deprivacije značajno je veći kod tjelesno zrelih adolescenata nego kod pretpubertetske djece.

Po pitanju učinaka deprivacije spavanja na spol, istraživanja su pokazala da deprivacija spavanja više utječe na žene nego na muškarce (Soong, 2010). Corsi-Cabrera Sanchez, Del-Rio-Portilla, Villanueva i Pérez-Garci (2003) su ukazali na postojanje spolnih razlika na EEG-u za vrijeme budnosti, ali i na uratku u zadacima pozornosti nakon deprivacije spavanja u trajanju od 38 sati. Kod žena je nakon jedne noći spavanja u razdoblju oporavka, EEG aktivnost budnog stanja bila drugačija od onog prije deprivacije spavanja. Kod muškaraca ta razlika nije postojala. Time se pokazalo kako ženama treba više spavanja kako bi se oporavile nakon deprivacije. Što se tiče zadataka pozornosti, učinak deprivacije pokazao se manje izraženim kod žena nego kod muškaraca. Neka novija istraživanja upućuju i na spolne razlike u donošenju rizičnih odluka nakon jedne neprospavane noći. Muškarci su nakon deprivacije donosili rizičnije odluke nego tijekom razdoblja gdje nisu lišeni spavanja. Žene su, s druge strane, donosile rizičnije odluke u stanjima bez deprivacije, a bile opreznije u stanju nakon jedne noći deprivacije sna (Ferrara i sur., 2015).

Osobine ličnosti također igraju ulogu u ovim razmatranjima. Istraživalo se kako osobine ličnosti na dimenzijama introverzije-ekstraverzije i neuroticizma utječu na uradak u kognitivnim zadacima tijekom noći deprivacije spavanja. Pokazalo se kako je kod ekstraverata učinak na nekim kognitivnim zadacima nakon jedne noći deprivacije bio lošiji od učinka introverata na istim zadacima. Neuroticizam se nije pokazao kao značajno povezan s različitim učincima deprivacije spavanja (Taylor i McFatter, 2003).

## 5.1. SELEKTIVNA I CJELOKUPNA DEPRIVACIJA SPAVANJA

Mnoga istraživanja bavila su se selektivnom deprivacijom spavanja gdje se uklanja jedan ili više stadija spavanja. U većini istraživanja naglasak je bio na uklanjanju REM stadija spavanja. Istraživanja selektivne deprivacije REM spavanja pokazala su da se u svakoj sljedećoj noći deprivacije kod sudionika povećala sklonost da ranije započnu s REM stadijem. S nastavkom REM deprivacije, pokazalo se da sudionika treba buditi sve češće da bi se spriječilo REM spavanje (Webb, Agnew i Williams, 1967). Istraživanja na štakorima su pak pokazala da nakon deprivacije REM spavanja nije bilo potrebe za dužim vremenom u REM snu (Horne, 2000). Kompenzacijski porast REM spavanja kod ljudi navodi na zaključak da se količina REM spavanja regulira zasebno od količine sporovalnog spavanja. Ako REM faza toliko nalikuje na budno stanje, pitanje je može li ga se djelomično zamijeniti budnošću. Ipak, nije jednostavno zamijeniti REM spavanje budnošću.

Probudimo li osobu svaku put kada uđe u REM fazu i zadržimo li ju budnom samo nekoliko minuta, osoba će toga dana biti pospanija i biti će očito da je izgubila dio sna. Takva budnost nije zamjena za REM fazu. S druge strane, probudimo li osobu svaki put kada uđe u REM fazu i zadržimo li ju budnom duže, u trajanju od otprilike petnaestak minuta, tada su učinci na dnevnu pospanost manji, čak i nakon nekoliko noći takva buđenja. Ovakav učinak se ne primjećuje nakon cjelokupne deprivacije spavanja (Nycamp, 1998). U noći oporavka, malo se povećava trajanje REM spavanja. To povećanje je puno manje od ukupne količine izgubljenog REM sna. Ovaj nalaz može poslužiti kao objašnjenje da budnost može zamijeniti dio REM spavanja (Horne, 2000). Pri selektivnoj deprivaciji REM faze spavanja dolazi do kompenzatornog produljivanja trajanja REM faza u sljedećim noćima. Isto takvo produljenje se uočava i kod upotrebe sredstava koji skraćuju REM fazu (alkohol, barbiturati, amfetamini; San i spavanje, 1970).

Nadalje, istraživanja selektivne deprivacije četvrtog stadija spavanja su pokazala da se takvom deprivacijom tijekom nadoknade sna povećava proporcija stadija četiri u prvoj noći oporavka (Agnew, Webb i Williams, 1967). Tako se nakon djelomične ili potpune deprivacije spavanja kao i selektivne deprivacije ne-REM spavanja povećava udio sporovalnog spavanja (Gaudreau, Morettini, Lavoie i Carrier, 2001). U prvoj noći oporavka nakon potpune deprivacije spavanja, spavanjem dominira stadij 4, dok je stadij jedan skraćen. U drugoj noći oporavka prisutan je sličan obrazac, no nadoknada stadija 4 je manje izražena (Carskadon, Harvey i Dement, 1981). Nadalje, poznati slučaj Randyja Gardnera (Gulevich, Dement i Johnson, 1966) je pokazao kako se nakon cjelokupne deprivacije spavanja od 260 sati mogu pojaviti poteškoće s govorom i pamćenjem. Spomenute poteškoće su nestale nakon sna oporavka od petnaest sati. Ukupno gledajući, u tri noći oporavka, Randy nije nadoknadio više od četvrtine sna kojeg je izgubio. Kao i Randy, sudionici u laboratorijskim istraživanjima nakon cjelokupne deprivacije spavanja nadoknade dio propuštenog spavanja jer spavaju dulje nego uobičajeno, ali je nadoknađeno vrijeme spavanja kraće od očekivanog ukoliko se u obzir uzme izgubljena količina spavanja. Nadalje, istraživao se obrazac nadoknađivanja spavanja kod tipičnog mladog sudionika (Hartman, 1973; prema Bakotić, Radošević-Vidaček i Košćec, 2007). Pokazalo se kako će nakon potpune deprivacije spavanja u trajanju od 48 do 72 sata, takav sudionik u prvoj noći oporavka spavati otprilike 12-14 sati. Već sljedeće noći spavat će otprilike sat vremena duže nego obično, ali ne više.



## 6. NEUROBIOLOŠKA REGULACIJA POSPANOSTI

### 6.1. HOMEOSTATSKA I CIRKADIJURNA KOMPONENTA U REGULACIJI POSPANOSTI

Najpoznatiji model spavanja kojim se objašnjava elektrofiziološka struktura samog spavanja te raspored budnosti i spavanja kroz dvadeset i četiri sata postavio je Alexander Borbely (1982). Prema njemu, spavanje reguliraju dva osnovna fiziološka procesa: homeostatski i cirkadijurni proces. *Homeostatski proces* očituje se u progresivnoj akumulaciji takozvanog pritiska spavanja. Taj pritisak počinje po buđenju i dostiže maksimum u večernjim satima. Pritisak slabi s početkom spavanja i nestaje do trenutka buđenja. Ta se akumulacija pritiska odvija sporije nego njegovo opadanje. Fiziološki korelat homeostatskog pritiska je sporovalno spavanje, odnosno delta aktivnost. *Cirkadijurni proces* je neovisan o homeostatskom pritisku spavanja, a odnosi se na 24-satne varijacije različitih psihofizioloških funkcija u suprahijazmatskim jezgrama koje su u interakciji sa zeitgeberima. Pokazalo se da su dnevne varijacije u subjektivnom osjećaju pospanosti i objektivnoj sklonosti spavanju blisko povezane s cirkadijurnim ritmom tjelesne temperature, što znači da su najveći subjektivni osjećaj pospanosti, kao i objektivni prisutni kada je tjelesna temperatura na minimumu, a najmanji kada je na maksimumu (Akerstedt i Froberg, 1977). Cirkadijurni proces je neovisan o trajanju prethodnog razdoblja budnosti, za razliku od homeostatskog procesa kod kojeg će veći pritisak spavanja biti jači što je razdoblje trajanja budnosti duže. Prema Borbelyjevom modelu, spavanje će započeti u trenutku kada je pritisak za spavanje najjači, a cirkadijurne funkcije u opadanju, dok je za buđenje obrnuto.

### 6.2. KOMPONENTA POBUĐENOSTI U REGULACIJI STUPNJA POSPANOSTI

Pobuđenosti ili aktivacija odnosi se na stanje opće pobuđenosti organizma. Takvo stanje može varirati na kontinuumu s jedne strane dubokog sna i kome, a s druge strane maksimalnom pobuđenosti. Kao mjera aktivacije koristi se povećanje frekvencije i smanjenje amplitude EEG valova što se naziva desinkronizacija električne aktivnosti mozga. Druga mjera jest mjera autonomne živčane aktivnosti (tjelesna temperatura, krvni tlak, puls). Također, koriste se i bihevioralne mjere kao što su opća razina fizičke aktivnosti, mišićna tenzija i slično (Petz, 2005).

#### 6.2.1. Pobuđenost prema modelu Cluydtsa i De Valckove

Cluydts i De Valckova (2003) predložili su model regulacije pospanosti. Prema njihovom modelu, razina pospanosti u određenom trenutku ovisi o povezanosti između razine nagona za spavanjem i razine nagona za budnošću tj. pobuđenosti. Oba nagona imaju svoje situacijske

komponentne i komponente povezane s individualnim osobinama pojedinca. Situacijske komponente odnose se na trenutne varijacije pospanosti i pobuđenosti vezane uz situacijske faktore. S druge strane, komponente koje pridonose individualnim razlikama u pospanosti i pobuđenosti usko su vezane uz individualne osobine pojedinca te o mjeri u kojoj su kod njega stabilne, odnosno nestabilne. Iz toga se može zaključiti kako se pospanost može javiti kroz kombinaciju svih navedenih čimbenika. To znači da je pospanost i spavanje *multidimenzionalni konstrukt* koji se treba ispitivati putem različitih mjera (De Valck i Cluydts, 2003).

#### 6.2.2. Hipoteza hiperpobuđenosti

Istraživanja su pokazala da se kod zdravih sudionika koji su uzimali 400 grama kofeina, čime je ubrzan njihov metabolizam i smanjena dužina i učinkovitost spavanja, smanjena i pospanost. Sudionici su na početku istraživanja izvještavali o povećanoj snazi, no na kraju istraživanja su se žalili na umor, iako je njihova objektivna pospanost ostala niska. Autori su zaključili da diskrepancija između subjektivnog umora i objektivne pospanosti može biti posljedica visoke pobuđenosti koja je bila potaknuta uzimanjem kofeina. Takav nalaz čest je kod pacijenata koji pate od kronične nesanice (Bonnet i Arand, 1997). Općenito, istraživanja s pacijentima koji boluju od kronične nesanice pokazuju *hiperpobuđenost* metabolizma koji se ispoljava kroz povećanu tjelesnu temperaturu (Adams, Tomeny i Oswald, 1986), povećanu elektrodermalnu aktivnost (Broman i Hetta, 1994), aktivnost mišića (Haynes, Follingstad i McGowen, 1974) veću metaboličku aktivnost (Bonnet i Arand, 1995), povećano izlučivanje adenokortikosteroidnih hormona i kortizola za razliku od zdravih osoba (Rodenbeck, Huether, Ruther i Hajak, 2002). Nadalje, istraživani su okolinski faktori od kojih vizualni ili zvučni podražaji utječu na ljudsku fiziologiju i razinu pospanosti i pobuđenosti. Istraživanja su pokazala kako izloženost prometnoj buci tijekom spavanja može povećati aktivnost autonomnog živčanog sustava i kortikalnog uzbuđenja koje ne samo da može uzrokovati buđenje, već se odražava i na dubinu spavanja (Griefahn, Brode, Marks i Basner, 2008). Izloženost jarkom bijelom svijetlu tijekom noćnih ili večernjih sati, koje ima utjecaj na cirkadijurni ritam, lučenje melatonina i tjelesnu temperaturu, također utječe na povećanje razine budnosti i aktivnosti (Cajochen, Zeitzer, Czeisler i Dijk., 2000; prema Bakotić i Radošević-Vidaček, 2012).

## 7. ONTOGENETSKI RAZVOJ SPAVANJA

Ontogeneza se odnosi na proces morfološkog i funkcionalnog razvoja individualnog organizma. Ona obuhvaća sve razvojne promjene u toku njenog embrionalnog i postembrionalnog razvoja (Petz, 2005). Tako se u području istraživanja spavanja istraživao i ontogenetski razvoj spavanja. Takva istraživanja omogućila su bolje razumijevanje funkcije spavanja kao i funkcije pojedinih stadija spavanja.

### 7.1. PRENATALNA DOB I DJETINJSTVO

Prenatalna istraživanja spavanja fetusa pokazala su određene zakonitosti. EEG fetusa u dobi od 25 tjedana pokazuje da se fetus nalazi isključivo u stanju aktivnog spavanja, odnosno REM spavanja. Pretpostavlja se da REM faza kod fetusa omogućuje mozgu da ostane aktivan. Cirkadijurni ritam spavanja također počinje prije rođenja i to preko posteljice. Iako fetus ne može razlikovati dan i noć, majka razlikuje te okolinske uvjete za njega. Signali koji dolaze od majke nameću fetusu majčin cirkadijurni ciklus (Mirmiran, Maas i Ariagno, 2003). Djeca i novorođenčad duže spavaju i pokazuju polifazički tip spavanja, dok odrastao čovjek pokazuje monofazički tip spavanja. *Polifazički tip* spavanja odnosi se na drijemanje ili spavanje više puta dnevno, dok se *monofazički tip* odnosi na spavanje jedanput i najčešće preko noći (Vasta, Haith i Miller, 1977). Kod novorođenčadi se može primijetiti šest lako prepoznatljivih stanja: 1) mirno ili duboko spavanje (sporovalno), 2) lagano ili aktivno spavanje (REM), 3) dremljivo stanje između sna i budnosti, 5) potpuna razbuđenost, nemir i 6) plač. Ova stanja se međusobno uravnotežuju te se time i uravnotežuje nezreli živčani sustav novorođenčeta (Brazelton i Sparrow, 2003). Nakon rođenja postoje samo dva stadija spavanja, REM i ne-REM (Kalat, 2001). Kod novorođenčadi se uočilo da ona u aktivnom spavanju provode polovicu vremena, a drugu polovicu u mirnom spavanju (Berg i Berg, 1987). Tijekom prva tri mjeseca nakon rođenja zamjećuje se značajan porast amplitude ritma cirkadijurne aktivnosti tjelesne temperature (Mirmiran, Maas i Ariagno, 2003). Kod tromjesečne djece obrasci EEG aktivnosti se za vrijeme mirnog (sporovalno) i aktivnog (REM faze) spavanja sve više razlikuju (Parmelee i Sigman, 1993; prema Vasta, Haith i Miller, 1997). U tom razdoblju mirno spavanje pojavljuje se dvostruko više od aktivnog spavanja (Berg i Berg, 1987). Nadalje, longitudinalno istraživanje djece i njihovog EEG-a od rođenja do perioda starosti od 11-13 tjedana pokazalo je kako aktivno spavanje zauzima 80% vremena spavanja kod novorođenčadi starih 1-3 tjedna. Aktivno spavanje pokazuje snažni pad tijekom sljedećih 5 tjedana, no još je u periodu od 8-13 tjedana bilo vidljivo u 5-10% vremena. Postotak vremena provedenom u mirnom spavanju pokazivalo je

proporcionalni rast (Ellingson i Peters, 1980).

Prema navedenom se može uočiti promjena s pretežno aktivnog (REM spavanja) na mirno spavanje (sporovalno) što postavlja pitanje o važnosti REM spavanja, budući da kod odraslih ta faza zauzima oko 20 posto ukupnog vremena spavanja. Kod djece, taj pad u ukupnoj količini vremena provedenog u REM fazi spavanja se s dobi smanjuje, a pad je najuočljiviji tijekom prve tri godine života. Količina mirnog spavanja približno jednaka je kod novorođenčadi trogodišnjaka, ali količina vremena u REM fazi se u tom vremenskom razdoblju smanji za 50% . Ovi nalazi sugeriraju da u toj dobi REM faza predstavlja nezaobilaznu stimulaciju mozga, održavajući neurone aktivnima (Marks, Shaffery, Oksenberg, Speciale i Roffwarg, 1995). Velike prirodne varijacije također su prisutne u količini dnevnog spavanja kod djece svih dobi (Iglowstein, Jenni, Molinari i Largo, 2003; Jenni i O'Connor, 2005).

## 7.2. ADOLESCENCIJA, ODRASLA DOB I STAROST

Jedno od pitanja koja su zanimala istraživače jest do kakvih promjena dolazi u cirkadijurnom sustavu tijekom adolescencije. Pokazalo se kako adolescenti imaju sve izraženije večernje preferencije mjerene upitnikom jutarnjosti-večernjosti (Gau i Soong, 2003). Istraživanja su pokazala da su djevojčice i dječaci koji su se procjenjivali tjelesno zrelijima, odlazili na spavanje kasnije tijekom školskoga tjedna (Carskadon, Vieira i Acebo, 1993). Pokazalo se da faza završetka izlučivanja melatonina značajno korelira s dobi adolescenata i njihovim tjelesnim razvojem što je upućivalo na pomak u cirkadijurnom ritmu, odnosno pomak u fazi prema kasnijim satima (Carskadon, Acebo, Richardson, Tate i Seifer, 1997). Nadalje, u pubertetu dolazi do smanjenja u izlučivanju ukupne količine melatonina u odnosu na mlađu dob (Acebo i sur., 2003; prema Koščec, Radošević-Vidaček i Bakotić, 2008). Prema tome, razina melatonina u korelaciji je s pubertetskim razvojem.

Što se tiče homeostatskog pritiska spavanja, ispitivanja (Carskadon i sur., 1980) su pokazala kako se u dobi od desete do dvadesete godine života smanjuje ukupna količina sporovalnog spavanja tijekom noći. Utvrđeno je da se smanjuje oko 40% uz porast udjela stadija dva u ukupnom spavanju. Udio stadija 3 i 4 spavanja kod adolescenata je manji nego kod djece, ali veći nego kod odraslih (Gaudreau, Carrier i Montplaisir, 2001). Nadalje, istraživanja su pokazala da je kod starijih adolescenata bolja tolerancija na uvjete produljene budnosti što je objašnjeno sporijom akumulacijom homeostatskog pritiska spavanja tijekom dana (Taylor, Jenni, Acebo i Carskadon, 2005). Daljnja istraživanja temeljila su se na učinku deprivacije spavanja kod adolescenata. Nakon 36-satne deprivacije spavanja u noći oporavka, tjelesno zreliji adolescenti su pokazali da im je sporovalna aktivnost značajno porasla. Isto nije pronađeno kod pretpubertetske djece i mlađih

adolescenata. Također se pokazalo da se kod starijih adolescenata javlja sporija akumulacija homeostatskog pritiska spavanja, ali ne i sporije opadanje tog pritiska. Autori smatraju da upravo taj proces u adolescenciji ima funkciju pripreme na životne uvjete odraslih osoba (Jenni, Achermann i Carskadon, 2005). Kod ljudi srednje dobi, navike odlaska na spavanje i navike buđenja bile su prisutne u ranijim satima za razliku od osoba mlađe odrasle dobi. Nadalje, odrasle osobe mlađe dobi izjavile su veće preferencije prema jutarnjim satima te su pokazivali pomak prema ranije u ritmu tjelesne temperature (Carrier, Paquet, Morettini i Touchette, 2002).

Spavanje se također mijenja sa starenjem. Nakon adolescencije, količina spavanja se donekle smanjuje i nastavlja se smanjivati do starosti. Ljudi između 40 i 65 godina prosječno spavaju sedam sati, znatno manje nego stariji tinejdžeri i dvadesetogodišnjaci (Horne, 2009). Istraživanja su pokazala da je kod starijih ljudi ranije buđenje praćeno s jednim satom unaprijed u odnosu na ritam tjelesne temperature i izlučivanje melatonina. Zbog toga se stariji ljudi bude ranije u cirkadijurnim fazama tjelesne temperature i ritma izlučivanja melatonina. Nadalje, vrlo rana izloženost svjetlu ujutro može biti povezana s ovim ranijim buđenjem kod starijih osoba te može doprinijeti napredovanom cirkadijurnom ritmu (Dijk, Duffy i Czeisler, 2000). U ovoj dobi, odstupanja u povezanosti spavanja i buđenja s cirkadijurnim ritmom su češća i veća. Starije osobe su, primjerice, osjetljivije na promjene cirkadijurnih ritmova. Ipak, promjene u ciklusu spavanja i budnosti kod starijih osoba mogle bi biti rezultat drugih promjena u samom procesu spavanja, kao što su redukcija sporih valova spavanja i vretena spavanja (Dijk i Duffy, 1999).

## 8. ZAKLJUČAK

Prema svemu navedenom, može se zaključiti kako spavanje predstavlja vrlo kompleksan proces. Iako istraživanja spavanja pripadaju relativno mladom području, mnogo truda i napora ulaže se kako bi se jednoznačno objasnili temeljni koncepti i funkcije spavanja. Temelj današnjih spoznaja o spavanju predstavljaju istraživanja neurobiološke osnove. Zbog toga je važno otkriće suprahijazmatskih jezgara koje su uključene u cirkadijurni ciklus budnosti i spavanja kao i toga da cirkadijurni ritmovi, osim što kontroliraju ciklus budnosti i spavanja reguliraju i krvni tlak, tjelesnu temperaturu i razinu hormona. Kao rezultat navedenih spoznaja, povećao se interes za istraživanja biološke pozadine spavanja. Početak 21. stoljeća, a time razvitak medicine i tehnologije označio je ekspanziju neurobioloških istraživanja u području spavanja. Novi načini snimanja električne aktivnosti mozga omogućili su bolje razumijevanje i podjelu spavanja na karakteristične stadije. Upravo navedeno je istraživačima bila motivacija da više istraže neuralnu kontrolu stadija spavanja. Iako su takva istraživanja dala dokaze o uključenosti različitih područja mozga, ona nisu jednoznačna. Ono što treba posebno naglasiti jest to da ne postoji jedna moždana struktura koja bi bila najvažnija. Mnoge mozgovne strukture sudjeluju u spavanju što dodatno otežava razumijevanje spavanja. Sukladno tome, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se proširilo znanje o navedenoj problematici.

Zahvaljujući istraživanjima deprivacije spavanja, može se zaključiti da postoji veliki interindividualni varijabilitet u negativnim učincima selektivne i cjelokupne deprivacije spavanja kada se uzmu u obzir spol, dob ili osobine ličnosti. Ono zajedničko ljudima jest to da se obično dobro podnose kratkotrajne deprivacije spavanja, no nakon dugotrajnih deprivacija u noći oporavka prvo se nadoknađuju spore faze, a tek nakon toga brže. Istraživanja različitih vrsta deprivacije spavanja dala su znatan doprinos razumijevanju načina na koji ljudski mozak funkcionira pri deprivaciji spavanja. Time se još snažnije potvrdila činjenica kako gubitak spavanja može imati negativne posljedice. Nadalje, dio opusa istraživanja spavanja bavio se neurobiološkom regulacijom pospanosti. Danas postoje različiti modeli koji stavljaju naglasak na različite komponente u regulaciji pospanosti, od homeostatske i cirkadijurne komponente do komponente pobuđenosti. Iz navedenih istraživanja jasno je da se modeli međusobno ne isključuju, već biološka regulacija pospanosti uključuje kombinaciju navedenoga.

Sukladno svim ranije navedenim ne jednoznačnim rezultatima istraživanja spavanja, vrlo važno je proučavati njegov razvojni tijek. Praćenje ontogenetskog razvoja spavanja omogućuje uvid u zakonitosti razvitka mozga i upravo su razvitak mozga i razvitak spavanja dva neodvojiva fenomena koja se trebaju proučavati zajedno. Mijenjanje količine vremena u pojedinim stadijima

spavanja kao i mijenjanje same količine spavanja od najranije dobi preko djetinjstva i adolescencije pa sve do odrasle dobi i starosti ukazuje kako se mozak kroz navedeni period mijenja. Kako osobe stare, promjene u ciklusu budnost-spavanje upućuju da bi mogle biti posljedica redukcije sporih valova spavanja i vretena spavanja, ali i smanjene snage cirkadijurnog signala koji bi promicao spavanje u ranim jutarnjim satima. Upravo spomenuto navodi na zaključak kako je neophodno istraživati ontogenetski razvoj spavanja jer je izravno povezan s biološkim sazrijevanjem mozga.

Na kraju, s daljnjim napretkom medicine i tehnologije, očekuje se sve bolje poznavanje mozga, njegovih bioloških struktura i funkcija, a time i jasnije razumijevanje spavanja. Takva saznanja mogla bi pomoći ne samo stručnjacima kojima je ovo predmet interesa, već i široj društvenoj zajednici.

## 9. LITERATURA

- Adams, K., Tomeny, M. i Oswald, I. (1986). Physiological and psychological differences between good and bad sleepers. *Journal of Psychiatric Research*, 20(4), 301-316.
- Agnew, H. W., Webb, W. B. i Williams, R. L. (1967). Comparison of stage four and 1-REM sleep deprivation. *Perceptual and motor skills*, 24, 851-858.
- Akerstedt, T. i Froberg, J. E. (1977). Psychophysiological circadian rhythms in woman during 72 h of sleep deprivation. *Waking Sleeping*, 1, 387-394.
- Anderson, C. i Horne, J. A. (2003). Pre-frontal cortex: links between low frequency delta EEG in sleep and neuropsychological performance in healthy, older people. *Psychology*, 40, 349-357.
- Bakotić, M. (2011). *Razlike u razini aktivacije i dnevna pospanost nakon djelomične deprivacije spavanja*. Zagreb: Odsjek za psihologiju Filozofskog fakulteta u Zagrebu.
- Bakotić, M. i Radošević-Vidaček, B. (2012). Regulation of sleepiness: the role of the arousal system. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 63(1), 23-34.
- Bakotić, M., Radošević-Vidaček, B. i Košćec, A. (2007). Individualne razlike i učinci deprivacije spavanja. *Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada*, 58, 435-447.
- Berg, W. K. i Berg, K. M. (1987). *Psychophysiological development in infancy: State, startle, and attention*. Handbook of infant development. New York: John Wiley and Sons.
- Berntson, G. G., Shafi, R. i Sarter, M. (2002). Specific contributions of the basal forebrain corticopetal cholinergic system to electroencephalographic activity and sleep/wake behaviour. *European Journal of Neuroscience*, 16, 2453-2461.
- Bliese, P. D., Wesensten, N. J. i Balkin, T. J. (2006). Age and individual variability in performance during sleep restriction. *Journal of Sleep Research*, 15, 376-385.
- Bonnet, M. H. (2000). *Sleep deprivation. Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Sanders.
- Bonnet, M. H. i Arandt, D. L. (1997). Hyperarousal and insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 1, 97-108.
- Bonnet, M. H. i Arand, D. L. (1995). 24-hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep*, 18, 581-588.
- Borbely, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human neurobiology*, 1(3), 195-204.
- Boulos, Z. i Terman, M. (1980). Food availability and daily biological rhythms. *Neuroscience and Biobehavioral reviews*, 4, 119-131.
- Brazelton, T. B. i Sparrow, J. D. (2003). *Spavanje-Brazeltonov pristup*. Lekenik: Ostvarenje.



- Broman, J. E. i Hetta, J. (1994). Electrodermal activity in patients with persistent insomnia. *Journal of Sleep Research*, 3, 165-170.
- Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E. i McCarly, R. W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiological Reviews*, 92(3), 1087-1187.
- Brown, R. E., McKenna, J. T., Winston, S., Basheer, R., Yanagawa, Y., Thakkar, M. M. i McCarley, R. W. (2008). Characterization of GABAergic neurons in rapid-eye-movement sleep controlling regions of the brain stem reticular formation in GAD67-green fluorescent protein knock-in mice. *European Journal of Neuroscience*, 27, 352–363.
- Buchanan, G. F. i Richerson, G. B. (2010). Central serotonin neurons are required for arousal to CO<sub>2</sub>. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107, 16354–16359.
- Carrier, J., Paquet, J., Morettini, J. i Touchette, E. (2002). Phase advance of sleep and temperature circadian rhythms in the middle years of life in humans. *Neuroscience Letters*, 320(1-2), 1-4.
- Carskadon, M. A., Acebo, C., Richardson, G. S., Tate, B. A. i Seifer, R. (1997). An approach to studying circadian rhythms of adolescent humans. *Journal of Biological Rhythms*, 12, 278-289.
- Carskadon, M. A., Harvey, K. i Dement, W. C. (1981). Sleep loss in young adolescents. *Sleep*, 4, 299-312.
- Carskadon, M. A., Harvey, K., Duke, P., Anders, T. F., Litt, I. F. i Dement, W. C. (1980). Pubertal changes in daytime sleepiness. *Sleep*, 2, 453-460.
- Carskadon, M. A., Vieira, C. i Acebo, C. (1993). Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep*, 16, 258-62.
- Corsi-Cabrera, M., Sánchez, A. I., Del-Rio-Portilla, Y., Villanueva, Y. i Pérez-Garci, E. (2003). Effect of 38 h of total sleep deprivation on the waking EEG in women: sex differences. *International Journal Psychophysiology*, 50, 213-224.
- De Valck, E. i Cluydts, R. (2003). Sleepiness as a state-trait phenomenon, comprising both a sleep drive and a wake drive. *Medical Hypotheses*, 60(4), 509-512.
- Dement, W. C. (2009). *Spavajte bolje, živite dulje*. Zagreb: Školska knjiga.
- Dement, W. C. (1978). *Some must watch while some must sleep*. New York: Norton
- Dement, W. C., Mitler, M. M. i Henriksen, S. J. (1972). Sleep changes during chronic administration of parachlorophenylalanine. *Reviews of Canadian Biology*, 31, 239-246.
- Dijk, D. J. i Duffy, J. F. (1999). Circadian regulation of human sleep and age-related changes in its timing, consolidation and EEG characteristics. *Annals of Medicine*, 31(2), 130-140.

- Dijk, D. J., Duffy, J. F. i Czeisler, C. A. (2000). Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiology International*, 17(3), 285-311.
- Edlund, M. J. (2011). *Sleep and your different states of consciousness*. Preuzeto 24. kolovoza 2015., s <https://www.psychologytoday.com/blog/the-power-rest/201101/sleep-and-your-different-states-consciousness>
- Ehrlich, S. D. (2014). *Melatonin*. Preuzeto 9. kolovoza 2015., s <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/melatonin>
- Ellingson, R. J. i Peters, J. F. (1980). Development of EEG and daytime sleep patterns in normal full-term infants during the first 3 months of life: Longitudinal opservations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 49(1-2), 112-124.
- Ferrara, M., Bottasso, A., Tempesta, D., Carrieri, M., De Gennaro, L. i Ponti, G. (2015). Gender Differences in Sleep Deprivation Effects on Risk and Inequality Aversion: Evidence from an Economic Experiment. *PLoS ONE*, 10(3), e0120029.
- Gau, S. F. i Soong, W. T. (2003). The transition of sleep-wake patterns in early adolescence. *Sleep*, 26, 449-454.
- Gaudreau, H., Morettini, J., Lavoie, H. B. i Carrier, J. (2001). Effects of a 25-h sleep deprivation on daytime sleep in the middle-aged. *Neurobiology of Aging*, 22, 461-468.
- Gaudreau, H., Carrier, J. i Montplaisir, J. (2001). Age-related modifications of NREM sleep EEG: from childhood to middle age. *Journal of Sleep Research*, 10, 165-172.
- Greenfield, S. (2001). *Priča o mozgu*. Zagreb: Izvori.
- Griefahn, B., Brode, P., Marks, A. i Basner, M. (2008). Autonomic arousals related to traffic noise during sleep. *Sleep*, 31(4), 569-577.
- Gulevich, G., Dement, W. i Johnson, L. (1966). Psychiatric and EEG observations on a case of prolonged (264 hours) weakfulness. *Archives of General Psychiatry*, 15, 29-35.
- Gvilia I., Xu, F., McGinty, D. i Szymusiak, R. (2006). Homeostatic regulation of sleep: a role for preoptic area neurons. *Journal of Neuroscience*, 26, 9426–9433.
- Harrington, M. E., Rusak, B. i Mistlberger, R. E. (1994). *Anatomy and physiology of the mamalian circadian system*. Philadelphia: W.B. Saunders.
- Hassani, O. K., Lee, M. G., Henny, P. i Jones, B. E. (2009). Discharge profiles of identified GABAergic in comparison to cholinergic and putative glutamatergic basal forebrain neurons across the sleep-wake cycle. *Journal of Neuroscience*, 29, 11828–11840.
- Haynes, S. N., Follingstad, D. R. i McGowen, W. T. (1974). Insomnia: sleep patterns and anxiety level. *Journal of Psychosomatic Research*, 18, 69-74

- Hobson, J. A., McCarley, R. W. i Wyzinski, P. W. (1975). Sleep cycle oscilation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups, *Science*, 198, 55-58.
- Hobson, J. A. (2009). REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness. *Nature Review Neuroscience*, 10, 803–813.
- Horne, J. A. (2009). *Putovanje snovima: Putovanje kroz znanost o spavanju*. Zagreb: Algoritam.
- Horne, J. A. (2000). REM sleep-by default? *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*, 24, 777-797
- Hornung, J. P. (2003). The human raphe nuclei and serotonergic system. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26(4), 331-343.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. i Quan, S. F. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Iglowstein, I., Jenni, O. G., Molinari, L. i Largo, R. H. (2003). Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and general trends. *Pediatrics*, 111(2), 302-307.
- Jenni, O. G., Achermann, P. i Carskadon, M. A. (2005). Homeostatic sleep regulation in adolescents. *Sleep*, 28, 1446-1454.
- Jenni, O. G., O'Connor, B. B. (2005). Children's sleep: an interplay between culture and biology, *Pediatrics*, 115, 204-216.
- Jones, B. E. (2005). From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Pharmacological Sciences*, 26, 578–586.
- Jones, B. E. (1991). Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience*, 40, 637-656.
- Kalat, J. W. (2009). *Biological psychology*. Wadsworth: Cengage Learning.
- Kayama, Y., Ohta, M. i Jodo, E. (1992). Firing of “possibly” cholinergic neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus during sleep and wakefulness. *Brain Researches*, 569(2), 210–220.
- Košćec, A., Radošević-Vidaček, B. i Bakotić, M. (2008). Regulacija budnosti i spavanja u adolescenciji: biološki, bihevioralni i socijalni aspekti. *Suvremena psihologija*, 11(2), 223-239.
- Lim, M. (2007). *Time spent sleeping*. Preuzeto 21. kolovoza 2015., s <http://hypertextbook.com/facts/2002/PatrickLi.shtml>
- Marks, G. A., Shaffery, J. P., Oksenberg, A., Speciale, S. G. i Roffwarg, H. P. (1995). A functional role for REM sleep in brain maturation. *Behavioural brain research*, 69(1-2), 1-11.
- McCarley, R. W., Winkelman, J. W., Duffy, F. H. (1983). Human cerebral potentials associated with REM sleep rapid eye movements: links to PGO waves and waking potentials. *Brain Research*, 27(4), 359–364.

- McGinty, D. i Szymusiak, R. (2001). Brain structures and mechanisms involved in the generation o NREM sleep: focus on the preoptic hypothalamus. *Sleep Medicine Review*, 5(4), 323-342.
- McGinty, D. J. i Sterman, M. (1968). Sleep supresion after basal forebrain lesions in the cat. *Science*, 160, 1253-1255.
- Mirmiran, M., Maas, J. G. H. i Ariagno, R. L. (2003). Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Journal of Sleep medicine*, 7(4), 321-334.
- Monti, J. M. i Jantos, H. (2008). The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. *Progress in Brain Research*, 172, 625–646.
- Moore-Ede, M. C., Czeisler, C. A. i Richardson, G. S. (1983). Circadian timekeeping in health and disease: I. Basic properties of circadian pacemakers. *The New England Journal of Medicine*, 309(8), 469-476.
- Moruzzi, G. i Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1(4), 455-473.
- Mouret, J., Bobillier, P. i Jouvet, M. (1968). Insomnia following parachlorophenylalanine in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 5, 17–22.
- Nycamp, K. (1998). The effect of REM sleep deprivation on the level of sleepiness/alertness. *Sleep*, 21, 609-614.
- Petz, B. (2005). *Psihologijski rječnik*. Jastrebarsko: Naklada Slap.
- Pinel, J. P. J. (2001). *Biološka psihologija*. Jastrebarsko: Naklada Slap.
- Portas, C. M., Thakkar, M., Rainnie, D. i McCartley, R. W. (1996). Microdialysis perfusion of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH- DPAT) in the dorsal raphe nucleus decreases serotonin release and increases rapid eye movement sleep in the freely moving cat. *Journal of Neuroscience*, 16(8), 2820-2828.
- Portas, C. M., Bjorvatn, B. i Ursin, R. (2000). Serotonin and the sleep/wake cycle: special emphasis on microdialysis studies. *Progress in Neurobiology*, 60, 13–35.
- Quattrochi, J. J., Mamelak, A. N., Madison, R. D., Macklis, J. D. i Hobson, J. A. (1989). Mapping neuronal inputs to REM sleep induction sites with carbachol-fluorescent microspheres. *Science*, 245, 984-986.
- Rodenbeck, A., Huether, G., Ruther, E. i Hajak, G. (2002). Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomina. *Neuroscience Letters*, 324, 159-163.
- San i spavanje. (1970). *Medicinska enciklopedija*. (Vol 2, Sv. 5: O-Sok., str. 657-659). Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod.
- Sapin, E., Lapray, D., Berod, A., Goutagny, R., Leger, L., Ravassard, P., Clement, O., Hanriot.

- L., Fort, P. i Luppi, P. H. (2009). Localization of the brainstem GABAergic neurons controlling paradoxical (REM) sleep. *PLoS One*, 4(1), e4272.
- Sherin, J. E., Shiromani, P. J., McCarley, R.W. i Saper, C. B. (1996). Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science*, 271, 216-219.
- Siegel, J. M. (2005). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, 437, 1264-1271. *Sleep Research*, 14(3), 239-244.
- Siegel, J. M., Nienhuis, R., Tomaszewski, K. S. (1983). Rostral brainstem contributes to medullary inhibition of muscle tone. *Brain Research*, 268, 344-348.
- Sitaram, N., Moore, A. M. i Gillin, J. C. (1978). Experimental acceleration and slowing of REM sleep ultradian rhythm by cholinergic agonist and antagonist. *Nature*, 274, 490-492.
- Soong, J. (2010). *How Sleep Loss Affects Women More Than Men*. Preuzeto 17. kolovoza, 2015., s <http://www.webmd.com/women/features/how-sleep-loss-affects-women-more-than-men?page=2>
- Steriade, M. i McCarley, R. W. (2005). *Brain Control of Wakefulness and Sleep*. New York: Plenum.
- Suntsova, N., Guzman-Marin, R., Kumar, S., Alam, N., Szymusiak, R. i McGinty, D. (2007). The median preoptic nucleus reciprocally modulates activity of arousal-related and sleep-related neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *Journal of Neuroscience*, 27, 1616-1630.
- Tadinac, M. i Hromatko, I. (2011). *Uvod u biološke osnove doživljavanja i ponašanja*. Zagreb: FF press.
- Taylor, D. J., Jenni, O. G., Acebo, C. i Carskadon, M. A. (2005). Sleep tendency during extended wakefulness: insights into adolescent sleep regulation and behavior. *Journal of Sleep Research*, 14(3), 239-244.
- Taylor, D. J. i McFatter, R. M. (2003). Cognitive performance after sleep deprivation: does personality make a difference? *Journal of Personality and Individual Differences*, 33(7), 1179-1193.
- Thakkar, M. M., Strecker, R. E. i McCarley, R.W. (1998). Behavioral state control through differential serotonergic inhibition in the mesopontine cholinergic nuclei: a simultaneous unit recording and microdialysis study. *Journal of Neuroscience*, 18, 5490-5497.
- Tortorolo, P., Morales, F. R. i Chase, M. H. (2002). GABAergic mechanisms in the pedunculo pontine tegmental nucleus of the cat promote active (REM) sleep. *Brain Research*, 944, 1-9.

- Van Dongen, H. P. A., Baynard, M. D., Maislin, G. i Dinges D. F. (2004). Systematic Interindividual Differences in Neurobehavioral Impairment from Sleep Loss Evidence of Trait-Like Differential Vulnerability. *Sleep*, 27(3), 423-433.
- Vanderwolf, C. H. (1988). Cerebral activity and behavior: control by central cholinergic and serotonergic systems. *International Review of Neurobiology*, 30, 225-339.
- Vasta, R., Haith, M. M. i Miller, S. A. (1997). *Dječja psihologija*. Jastrebarsko: Naklada Slap.
- Weitzman, E. D., Rapport, M. M., McGregor, P. i Jacoby, J. (1968). Sleep Patterns of the Monkey and Brain Serotonin Concentration: Effect of p-Chlorophenylalanine. *Science*, 160, 1361-1363.
- Welsh, D. K., Logothetis, D. E., Meister, M. i Reppert, S. M. (1995). Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*, 14(4), 697-706.